

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Diare diartikan sebagai suatu gejala klinis gangguan pada saluran pencernaan (usus), yang ditandai dengan bertambahnya frekuensi defekasi dan perubahan bentuk (konsistensi) feses (Walker, 2002). Secara umum diare dapat terjadi karena meningkatnya motilitas usus dan gangguan absorpsi yang menyebabkan tinja menjadi encer sehingga diperlukan obat yang dapat menurunkan motilitas usus dan yang dapat mengentalkan tinja (Sunoto dan Wiharta, 1998).

Penyakit diare di Indonesia merupakan salah satu masalah kesehatan masyarakat yang utama. Berdasarkan data *World Health Organization* (WHO) pada tahun 2009, secara global setiap tahunnya ada sekitar 2 miliar kasus diare dengan angka kematian 1,5 juta pertahun. WHO juga menyatakan diare merupakan penyakit mematikan balita nomor dua di dunia (WHO, 2009). Data Kemenkes RI dari tahun 2000-2010 memperlihatkan adanya kenaikan pada insiden diare. Pada tahun 2000 *Incidence Rate* (IR) diare 301/1000 penduduk, tahun 2003 naik menjadi 374/1000 penduduk, tahun 2006 naik menjadi 423/1000 penduduk dan tahun 2010 menjadi 411/1000 penduduk (Kemenkes RI, 2011). Hasil Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) 2013 menyatakan, angka prevalensi nasional untuk diare adalah sebesar 3,5%.

Diare dapat bersifat akut atau kronik. Diare akut ditandai dengan munculnya secara tiba-tiba tinja berbentuk cair, sering diiringi dengan demam, sakit perut, muntah dan badan lemas. Diare akut biasanya

disebabkan oleh bakteri misalnya bakteri *Salmonella thypi*, *Shigella*, *Campylobacter* dan jenis coli tertentu atau dapat juga disebabkan karena keracunan makanan. Bahaya utama dari diare akut adalah dehidrasi dan gangguan keseimbangan elektrolit tubuh, terutama pada bayi dan anak. Penyebab diare kronik diantaranya adalah keadaan sekunder dari penyakit lain, adanya parasit, kelebihan hormon ataupun cairan empedu serta sebab-sebab kejiwaan. Terapi untuk mengatasi gejala diare adalah rehidrasi, pemberian obat yang bekerja secara selektif pada saluran cerna dan pengobatan dengan menekan motilitas usus (Anwar, 2000).

Adapun beberapa jenis terapi yang digunakan untuk mengobati diare antara lain kemoterapeutika, obstipansia, adstringensia dan adsorbensia. Kemoterapeutika merupakan terapi untuk memberantas bakteri-bakteri pembangkit dengan menggunakan antibiotika, sulfonamid, furazolidon dan kliokinol. Terapi obstipansia dapat menghentikan diare dengan menggunakan zat-zat penekan peristaltik misalnya difenoksilat dan loperamid. Terapi adstringensia dapat mengecilkan selaput lendir usus, misalnya asam samak (tanin) dan garam-garam bismut serta aluminium. Terapi adsorbensia menggunakan karbon dapat menyerap zat-zat racun yang dihasilkan bakteri pada permukaan usus atau yang ada kalanya berasal dari makanan. Terapi spasmolitik dapat melepaskan kejang-kejang otot yang sering menyebabkan nyeri perut pada diare seperti atropin dan papaverin (Tan dan Raharja, 2002).

Tingginya angka kejadian diare dan efek samping obat antidiare yang ada saat ini mendorong para peneliti untuk terus berusaha dalam menemukan pengobatan diare. Efek samping obat antidiare yang sering ditemukan misalnya, pada penggunaan loperamid HCl berupa nyeri perut,

gangguan saluran cerna, keracunan usus besar, mulut kering, pusing, kelelahan dan racun pada kulit. Penggunaan loperamid HCl juga harus hati-hati pada pasien dengan gangguan fungsi hati sebab loperamid HCl mengalami metabolisme lintas pertama di hati, juga penggunaan pada anak-anak karena memberikan respon sangat bervariasi serta tidak dianjurkan penggunaannya pada bayi (Reynolds, 1996).

Pengobatan diare dapat juga dilakukan dengan memanfaatkan kekayaan alam yang tersedia. Indonesia merupakan salah satu negara yang banyak memanfaatkan kekayaan alam sebagai bahan baku obat. Penggunaan obat tradisional mempunyai keuntungan antara lain bahan bakunya mudah diperoleh sehingga dapat dijangkau oleh masyarakat terutama oleh masyarakat menengah ke bawah. Akan tetapi penggunaan obat masih berdasarkan warisan secara turun temurun dan belum diketahui manfaatnya secara ilmiah, sehingga perlu dilakukan penelitian secara ilmiah terhadap obat tradisional agar benar-benar dapat dimanfaatkan secara tepat dan aman untuk dikonsumsi oleh masyarakat (Lodion, 2001).

Beberapa penelitian telah membuktikan khasiat tanaman obat tradisional sebagai antidiare, yaitu dengan cara melihat efek biologis ekstrak tanaman yang mempunyai aktivitas sebagai antispasmodik, penunda transit intestinal, menekan motilitas usus, merangsang absorpsi air dan mengurangi sekresi elektrolit (Palombo, 2006). Berdasarkan beberapa penelitian yang telah dilakukan, adapun beberapa tanaman yang telah dimanfaatkan oleh masyarakat sebagai antidiare dan telah dibuktikan efek farmakologisnya sebagai antidiare antara lain temulawak (Saptadinata, 2009), beluntas (Nurhalimah, Wijayanti dan Widyaningsih, 2015), kemukus (Al-Tememy, 2013) dan meniran (Desfita, 2011).

Temulawak merupakan salah satu bahan baku obat tradisional yang banyak tersebar di Indonesia dan telah banyak dibudidayakan oleh masyarakat. Kandungan zat yang terdapat dalam rimpang temulawak adalah kurkumin, protein, pati dan minyak atsiri. Komponen senyawa aktif terpenting dalam temulawak yang mempunyai khasiat pengobatan adalah kurkumin dan minyak atsiri. Kurkumin pada rimpang temulawak memiliki khasiat sebagai antibakteri, antikanker, antitumor, antioksidan, antiradang dan hipokolesteromik (Indaswari, Kalsum dan Sudjari, 2004). Kandungan minyak atsiri pada rimpang temulawak berkhasiat sebagai fungistatik pada beberapa jenis jamur dan bakteristatik pada mikroba *Staphylococcus sp.* dan *Salmonella sp.* (Dalimarta, 2000). Pada penelitian Saptadinata (2009) tentang efek infusa rimpang temulawak (*Curcuma xanthorrhiza* Roxb) dalam mengurangi motilitas usus pada mencit galur *Swiss Webster*, menunjukkan bahwa infusa rimpang temulawak dengan dosis 31,2 mg dapat mengurangi motilitas usus pada mencit galur *Swiss Webster* serta mempunyai efek yang setara dengan loperamid HCl dosis 0,01 mg ($p = 0,274$). Selain itu, hasil penelitian Melisa (2008) menyatakan bahwa ekstrak etanol rimpang temulawak mempunyai aktivitas antibakteri terhadap bakteri penyebab diare yaitu *Escherichia coli*, *Salmonella thypi* dan *Klebsiella pneumonia*.

Beluntas adalah salah satu tanaman yang dimanfaatkan sebagai obat diare. Kandungan senyawa aktif yang terkandung dalam beluntas adalah fenol, tanin, alkaloid, steroid dan minyak atsiri. Senyawa aktif tersebut memiliki sifat antibakteri terhadap bakteri penyebab diare seperti *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* dan *Salmonella typhimurium*. Senyawa tanin bersifat sebagai astringensia. Mekanisme tanin sebagai

astringensia adalah dengan menciutkan permukaan usus atau zat yang bersifat proteksi terhadap mukosa usus dan dapat menggumpalkan protein. Oleh karena itu senyawa tanin dapat membantu menghentikan diare (Rachmawati, 2010; Nurhalimah, Wijayanti, Widyaningsih, 2015). Selain itu, senyawa flavonoid memiliki kemampuan untuk menurunkan motilitas intestinal dan menghambat sekresi air dan elektrolit (Rachmawati, 2010). Hasil penelitian Nurhalimah, Wijayanti dan Widyaningsih (2015) menunjukkan ekstrak etanol daun beluntas memiliki efek antibakteri terhadap *Salmonella typhimurium* dengan zona penghambatan konsentrasi minimal 5% dan memiliki daya hambat yang paling baik pada konsentrasi 15%. Selain uji aktivitas antibakteri terhadap bakteri *Salmonella typhimurium*, Nurhalimah, Wijayanti dan Widyaningsih (2015) juga melakukan penelitian efek antidiare secara *in vivo* dengan menggunakan hewan coba mencit jantan yang diinduksi bakteri *Salmonella typhimurium*. Hasil penelitian tersebut menunjukkan bahwa mencit yang diberi perlakuan dengan dosis 600 mg/kg BB ekstrak daun beluntas mempunyai efek sebanding dengan loperamid HCl. Selain itu telah diuji aktivitas antibakteri sari etanol daun beluntas terhadap bakteri *Escherichia coli* secara *in vitro*. Sari etanol daun beluntas diketahui memberikan efek membunuh bakteri *Escherichia coli* pada konsentrasi minimum 25 % (Susanti, 2007).

Tanaman kemukus juga merupakan tanaman yang banyak digunakan oleh masyarakat sebagai obat tradisional. Kemukus memiliki khasiat sebagai antibakteri, obat disentri, sesak nafas, reumatik, bau mulut dan menghangatkan badan. Kandungan senyawa aktif pada tanaman kemukus adalah glikosida, damar, hidrat arang, tanin, garam alkali dan minyak atsiri (Cheppy dan Hernani, 2001). Kandungan minyak atsiri pada buah kemukus

mempunyai daya antibakteri terhadap bakteri *Staphylococcus aureus* dan *Escherichia coli* (Sudarmaji, 1996 dan Murti, 2007). Hasil penelitian Sudarmaji (1996) melaporkan bahwa kandungan minyak atsiri pada buah kemukus dengan konsentrasi 1%, 3% dan 5% menunjukkan adanya daya antibakteri terhadap *Staphylococcus aureus*. Selain itu Murti (2007) pada penelitiannya tentang Antibakteri Minyak Buah Kemukus (*Piper cubeba* L.f) terhadap *Escherichia coli* dan Kesetaraannya dibandingkan Kloramfenikol serta Profil KLT Minyak Atsiri, menunjukkan adanya daya antibakteri buah kemukus terhadap bakteri *Escherichia coli*. Penelitian yang lain juga menyatakan bahwa ekstrak etanol buah kemukus mempunyai daya antibakteri terhadap bakteri *Escherichia coli* dan *Staphylococcus aureus* dengan kadar hambat minimum 1 mg/ml (Al-Tememy, 2013).

Meniran adalah herba yang berasal dari genus *Phyllanthus* dengan nama ilmiah *Phyllanthus niruri* Linn (Heyne, 1987). Herba ini secara tradisional dapat digunakan sebagai obat radang ginjal, radang selaput lendir mata, virus hepatitis, peluruh dahak, peluruh haid, ayan, nyeri gigi, sakit kuning, sariawan, diare, antibakteri, kanker dan infeksi saluran kencing (Gunawan, Gede dan Sustrisnayati, 2008). Meniran mengandung metabolit sekunder flavonoid, terpenoid, tanin, alkaloid dan steroid (Kardinan dan Kusuma, 2004; Naik and Juvekar, 2003). Flavonoid bekerja dengan cara menghambat proses inisiasi dari inflamasi yang dapat meningkatkan gerakan peristaltik usus seperti menghambat pelepasan histamin dan mediator inflamasi. Selain itu, senyawa flavonoid juga bekerja dengan cara memblokir reseptor Cl^- ke lumen usus sehingga mengurangi cairan ke lumen usus (Ahmadu dkk, 2007; Clinton, 2009). Pada penelitian yang dilakukan oleh Gunawan, Gede dan Sustrisnayati (2008), herba

meniran (*Phyllanthus niruri* Linn) mengandung dua senyawa terpenoid yang diduga *phytadiene* dan *1,2-seco cladiellane* aktif terhadap bakteri *Escherichia coli* dan *Staphylococcus aureus*. Hasil penelitian Desfita (2011), juga menyatakan bahwa ekstrak herba meniran dapat menghambat pertumbuhan bakteri patogen *Staphylococcus aureus* dan *Escherichia coli*. Masing-masing jenis ekstrak memiliki aktivitas penghambatan yang berbeda terhadap pertumbuhan kedua bakteri tersebut. Semakin besar konsentrasi ekstrak maka semakin besar pula aktivitas antimikroba yang dimiliki ekstrak tersebut.

Berdasarkan latar belakang dari penelitian sebelumnya, maka dalam penelitian ini dilakukan pengujian efek antidiare kombinasi ekstrak etanol rimpang temulawak, daun beluntas, buah kemukus dan herba meniran. Penelitian ini menggunakan kombinasi empat tanaman yang terdiri dari tanaman yang telah terbukti memiliki efek sebagai antidiare dan antibakteri terhadap bakteri penyebab diare. Adapun tujuan dari kombinasi empat tanaman ini untuk mengetahui efek sinergis dari tanaman tersebut. Penelitian ini dilakukan secara *in vivo* pada hewan coba mencit Swiss Webster jantan dengan menggunakan metode proteksi dan transit intestinal. Perbandingan kombinasi masing-masing tanaman yang digunakan dalam penelitian ini adalah 1:1:1:1 dengan dosis kombinasi tanaman yang digunakan adalah 200 mg/kgBB.

Sebagai pembanding digunakan loperamid HCl. Loperamid HCl memiliki khasiat obstipasi dua sampai tiga kali lebih kuat tanpa mempengaruhi susunan saraf pusat sehingga tidak menimbulkan ketergantungan. Loperamid HCl mampu menormalkan keseimbangan reabsorpsi-sekresi dari sel-sel mukosa, yaitu memulihkan sel-sel yang

berada dalam keadaan hipersekresi kembali ke keadaan reabsorpsi normal (Tan dan Rahardja, 2002). Minyak jarak digunakan sebagai pencahar dan norit digunakan sebagai marker. Di dalam usus halus, minyak jarak mengalami hidrolisis dan menghasilkan asam risinoleat yang merangsang mukosa usus, sehingga mempercepat gerakan peristaltiknya dan mengakibatkan pengeluaran isi usus dengan cepat, berupa pengeluaran buang air besar berbentuk encer (Anwar, 2000). Norit digunakan sebagai marker karena warnanya yang hitam sehingga memudahkan pengamatan pada metode transit intestinal (Kelompok Kerja Ilmiah Phytomedica, 1993).

Bahan tanaman yang digunakan pada penelitian ini diperoleh dari PT.HRL (Herba Research Laboratories). Penelitian ini dimulai dengan melakukan standarisasi simplisia terhadap masing-masing tanaman. Masing-masing simplisia yang telah distandarisasi kemudian diekstraksi dengan metode maserasi menggunakan pelarut etanol 96% dan dilakukan remaserasi sebanyak 2 kali. Filtrat yang ada disaring dan dikumpulkan, kemudian diuapkan di atas *waterbath* sampai diperoleh ekstrak kental dengan konsistensi yang diinginkan. Pemilihan metode maserasi ini karena prosedur ekstraksi yang mudah dilakukan dan peralatan yang dibutuhkan sederhana, tidak membutuhkan pelarut yang banyak dan menghilangkan pengaruh suhu yang dapat merusak kandungan senyawa aktif karena maserasi dilakukan pada suhu ruang (Agoes, 2007). Etanol digunakan sebagai pelarut karena etanol merupakan pelarut universal yang dapat melarutkan baik senyawa polar maupun non polar dan memiliki sifat yang mudah menguap, tidak toksik, ramah lingkungan, ekonomis dan selektif (Handoko, 1995).

Data yang diukur pada pengujian antidiare dengan menggunakan metode proteksi terhadap mencit yang diinduksi minyak jarak adalah frekuensi defekasi, berat feses (mg) dan konsistensi feses selama 5 jam (Kelompok Kerja Ilmiah Phytomedica, 1993). Sedangkan metode transit intestinal merupakan metode yang digunakan dengan mengukur jarak tempat suatu marker tertentu terhadap panjang usus keseluruhan setelah diberi sediaan uji (Sundari dan Winarno, 2010). Parameter yang diamati pada penelitian ini meliputi jangka waktu diare, konsistensi feses, bobot feses dan panjang usus yang dilalui norit. Data yang diperoleh dianalisis dengan menggunakan uji statistik *Anova One Way* rancangan rambang lugas yang dilanjutkan dengan HSD.

Pengobatan dengan pengkombinasian tanaman ini dilakukan untuk melihat kombinasi pada konsentrasi tanaman yang sama diharapkan dapat meningkatkan keefektifan kombinasi obat dibandingkan aktivitas tunggal dan untuk menghilangkan atau meminimalkan efek samping yang mungkin timbul.

1.2. Rumusan Masalah

1. Apakah kombinasi ekstrak etanol rimpang temulawak, daun beluntas, buah kemukus dan herba meniran mempunyai efek antidiare terhadap mencit *Swiss Webster* dengan metode proteksi.
2. Apakah kombinasi ekstrak etanol rimpang temulawak, daun beluntas, buah kemukus dan herba meniran mempunyai efek antidiare terhadap mencit *Swiss Webster* dengan metode transit intestinal.

1.3. Tujuan Penelitian

1. Untuk mengetahui efek antidiare kombinasi ekstrak etanol rimpang temulawak, daun beluntas, buah kemukus dan herba meniran dan terhadap mencit *Swiss Webster* dengan metode proteksi.
2. Untuk mengetahui efek antidiare kombinasi ekstrak etanol rimpang temulawak, daun beluntas, buah kemukus dan herba meniran terhadap mencit *Swiss Webster* dengan metode transit intestinal.

1.4. Hipotesis Penelitian

1. Kombinasi ekstrak etanol rimpang temulawak, daun beluntas, buah kemukus dan herba meniran mempunyai efek antidiare terhadap mencit *Swiss Webster* dengan metode proteksi.
2. Kombinasi ekstrak etanol rimpang temulawak, daun beluntas, buah kemukus dan herba meniran mempunyai efek antidiare terhadap mencit *Swiss Webster* dengan metode transit intestinal.

1.5. Manfaat Penelitian

Hasil penelitian ini diharapkan dapat bermanfaat sebagai sumber informasi bagi masyarakat tentang adanya kombinasi ekstrak etanol rimpang temulawak, daun beluntas, buah kemukus dan herba meniran yang dapat digunakan sebagai antidiare.. Selain itu penelitian ini juga diharapkan dapat memberikan informasi serta pengetahuan dalam pengembangan obat-obat baru yang berasal dari bahan alam.